

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/032986 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

A61L 27/10

(74) Anwälte: ABITZ, Walter usw.; Abitz & Partner,
Poschingerstrasse 6, 81628 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP2003/008286

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PII, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Juli 2003 (28.07.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 44 439.0 24. September 2002 (24.09.2002) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MATHYS ORTHOPÄDIE GMBH** [DE/DE]; An den Trillers Büschen 2, 07646 Mörsdorf/Thür. (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GLIEN, Wilfried** [DE/DE]; Büttelbaum 03, 07639 Bad Klosterlausnitz (DE). **OBERBACH, Thomas** [DE/DE]; Fabrikstrasse 29 a, 07629 Reichenbach (DE). **ORTMANN, Claudia** [DE/DE]; Breite Strasse 10, 07749 Jena (DE).

(54) Title: CERAMIC ENDOPROSTHETIC ELEMENTS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: KERAMISCHE ENDOPROTHESENKOMPONENTEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a ceramic endoprosthetic element comprising aluminium oxide and zirconium (di)oxide which is stabilised or unstabilised. Said material has a content gradient of aluminium oxide and zirconium (di)oxide. In the areas where tensile, bending and torsional stresses are elevated, the zirconium (di)oxide content is increased with respect to an articulation area which principally contains aluminium oxide. The inventive endoprosthetic element can be produced by infiltrating a presintered aluminium oxide open-pore matrix by means of a dense zirconium (di) oxide suspension, zirconium salt solution, spirit or sol containing zirconium or a mixture of at least two said solutions/liquids. The endoprosthetic element can also be produced by a method consisting in continuously filling a mould with aluminium oxide and zirconium (di)oxide powder in such a way that the ratio therebetween is modifiable during the filling of the mould.

WO 2004/032986 A1

(57) Zusammenfassung: Die Endoprothesenkomponente besteht aus einem keramischen Werkstoff, der Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxyd enthält, wobei das Zirkonium(di)oxyd unstabilisiert oder stabilisiert vorliegt. Der Werkstoff hat einen Gradienten der Anteile von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxyd. Im Bereich erhöhter Zug-, Biege- und Torsionsspannungen ist der Anteil an Zirkonium(di)oxyd erhöht im Vergleich zum Artikulationsbereich, der vorrangig Aluminiumoxid enthält. Die Herstellung der Endoprothesenkomponente kann durch Infiltration einer offenenporigen vorgesinterten Aluminiumoxidmatrix mit einem Zirkonium(di)oxydschlicker, einer Zirkoniumsalzlösung, einem zirkoniumhaltigen Sol oder Alkoholat oder einer Mischung aus zwei oder mehr der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten erfolgen. Die Herstellung kann auch in der Weise erfolgen, dass eine Pressform kontinuierlich mit einer Mischung aus Aluminiumoxid- und Zirkonium(di)oxydpulver gefüllt wird, wobei während des Befüllens der Pressform das Mischverhältnis von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxyd variiert wird.

Keramische Endoprothesenkomponenten und
Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Endoprothesenkomponente aus einem keramischen Werkstoff, der im wesentlichen aus Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid zusammengesetzt ist, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

5

Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid sind seit Jahren als bewährte keramische Implantatwerkstoffe bekannt. Aluminiumoxid ist sehr hart und verschleißfest. Zirkonium(di)oxid ist ein sehr bruchzähes und schadenstolerantes Material. Es ist be-

10 bekannt, dass Endoprothesenkomponenten, die jeweils aus einem der beiden Materialien bestehen, in künstlichen Gelenken aufgrund der auftretenden Reibungskräfte nicht beliebig miteinander kombinierbar sind. Bewährt haben sich Paarungen von Gelenkpartnern aus Aluminiumoxid, dagegen sind Werkstoffpaarungen von Aluminiumoxid mit Zirkoniumoxid und Zirkonium-oxid mit Zirkoniumoxid in der Literatur umstritten, da es hier zu sehr starken Verschleißerscheinungen kommen kann.

EP 1 035 878 B1 stellt mögliche Werkstoffpaarungen für Gelenkpartner aus keramischen Werkstoffen vor, durch die neue konstruktive Gestaltungen mit optimalem Verschleißverhalten ermöglicht werden sollen. Die Gelenkpartner bestehen aus Sinterwerkstoffen die im wesentlichen Aluminiumoxid und Zirkonium-oxid sind, wobei mindestens einer der Gelenkpartner aus Zirkoniumoxid mit einem Zusatz von 0,1 bis 40 Gew.% Aluminiumoxid besteht. In einem Beispiel wird einem Gelenkpartner aus Zirkoniumoxid mit einem Aluminiumoxidanteil von über 5 Gew.% ein Gelenkpartner aus Aluminiumoxid zugeordnet und der Werkstoff der Kugel eines Gelenkes hat einen höheren Zirkoniumoxidanteil 25 als der Werkstoff des keramischen Pfanneneinsatzes.

Aus WO 97/31592 ist es bekannt, bei einem künstlichen Hüftgelenk die Pfanne aus Aluminiumoxid und den Gelenkkopf aus Zirkoniumoxid herzustellen.

- 5 Aus US 2002/0031675 A1 ist eine biomedizinische Komponente bekannt, die aus 90 mol% Zirkoniumdioxid besteht, wobei das Zirkoniumdioxid durch wenigstens 2,1 mol% Yttriumoxid teilweise stabilisiert ist, und zwischen 0,05 und 1 Gew.% Aluminiumoxid enthält.

10

- US 2002/0010070 A1 beschreibt eine biomedizinische Komponente, die aus mit Zirkoniumdioxid verstärktem Aluminiumoxid besteht, wobei 1 bis 69 Gew.% Zirkoniumoxid enthalten sind und das Zirkoniumdioxid durch mindestens 2,1 mol% Yttriumoxid oder Sel-
15 tene-Erd-Oxide stabilisiert ist.

- US 6 312 473 B1 beschreibt Implantatkomponenten die mit einer Schicht aus Titanium oder einer Titaniumlegierung bedeckt sind. Die offenen Poren dieser Schicht sind mit einem biokompatiblen Zement imprägniert, der durch ausgewählte Oxide, die Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Zirkoniumoxid oder eine Kombination dieser Oxide enthalten, verstärkt ist.
20

- US 4 950 294 beschreibt eine Implantatkomponente mit einer Matrix aus Aluminiumoxid, Zirkonium(di)oxid und Yttriumoxid.
25 Die Oberfläche der Matrix ist nicht monokristallin und eine bioaktive Schicht bedeckt die Matrixoberfläche.

- Endoprothesenkomponenten aus einem Komposit von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid sind ferner aus EP 1 228 774 A1, EP 0
30 908 425 A1, JP 09268055 A und JP 11228221 A bekannt.
35

- Aus WO 02/102275 sind Hüftgelenk-Implantate bekannt, bei denen der Gelenkkopf aus einer Metalllegierung und die Gelenkpfanne aus Zirkoniumoxid und gegebenenfalls mit Zusätzen von Aluminiumoxid besteht.

Aus DE 44 35 146 C2 ist ein Verfahren zur Herstellung eines Porositätsgradienten für Gradientenwerkstoffe bekannt, bei dem ein poröser Körper aus einem elektrisch leitenden Material in einen Elektrolyten einer Elektrolysezelle getaucht wird und

5 durch Anwendung eines Elektrolysestroms ein anodischer Abtrag des Materials des Körpers bewirkt wird, wobei der Abtrag entlang der Verbindungsleitung zwischen Anode und Kathode veränderlich ist.

10 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, keramische Endoprothesenkomponenten zu schaffen, die sowohl hart und verschleißfest als auch bruchzäh und schadenstolerant sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass der
15 Werkstoff einen Gradienten der Anteile von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid aufweist.

Dass der Werkstoff einen Gradienten der Anteile von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid aufweist bedeutet, dass sich Anteile dieser keramischen Systeme entlang des Gradienten ändern. Die erfundungsgemäße Endoprothesenkomponente hat daher keine gleichförmige Materialzusammensetzung, sondern die Aluminiumoxid- und Zirkonium(di)oxidanteile variieren innerhalb der Endoprothesenkomponente. Im Gegensatz dazu haben die
25 Werkstoffkomposite aus Zirkoniumoxid und Aluminiumoxid, die aus den oben genannten Druckschriften bekannt sind, eine homogene Verteilung der Komponenten im Material.

Die hervorragenden Verschleißeigenschaften des Aluminiumoxids sollen vor allem in den Bereichen der Endoprothesenkomponente zum Tragen kommen, in denen keramische Gleitpartner gegeneinander artikulieren und der Werkstoff auf Reibung beansprucht wird. In diesen Bereichen ist daher der Aluminiumoxidanteil höher und kann bis zu 100% betragen. In den Bereichen der Endoprothesenkomponente, wo Spannungsmaxima und Flächenpressungen zu erwarten sind, sollen vor allem die Eigenschaften des Zirkonium(di)oxtids eingebracht werden. In diesen Bereichen ist

daher der Zirkonium(di)oxidanteil höher und kann bis zu 100% betragen.

Dem Aluminiumoxid können 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid als
5 Sinterhilfsmittel zugesetzt werden, wodurch das Kornwachstum gehemmt wird. Das Zirkonium(di)oxid kann unstabilisiert oder stabilisiert (mit den zur Phasenstabilisierung bekannten Zusätzen der Seltenen-Erd-Oxide, Erdalkalioxide, Titanoxid, Chromoxid oder Hafniumoxid) vorliegen.
10

Dadurch kann die Bruchfestigkeit und Bruchzähigkeit und die Schadenstoleranz der keramischen Endoprothesenkomponenten deutlich gesteigert werden. Der Werkstoff ist in der Lage Rissenergie abzubauen. Trifft ein Riss auf ein Zirkonium(di)-
15 oxidpartikel kommt es zur Rissverzweigung und bei Vorliegen der kubischen bzw. tetragonalen Modifikation des Zirkonium-(di)oxids zu einer Phasenumwandlung in monoklines Zirkonium-(di)oxid, wobei der Energieabbau erfolgt. Die Phasenumwandlung tetragonal/kubisch in monoklin ist mit einer Volumenzunahme verbunden, so dass die Rissspitze zusammengedrückt und das Risswachstum gehemmt wird. Dieser Mechanismus ist von den
20 bisher verfügbaren umwandlungsverstärkten Keramiken bekannt.

Bei den erfindungsgemäßen Endoprothesenkomponenten handelt
25 es sich um einen Werkstoff mit Material- und Korngrößengradient, der durch zwei verschiedene Verfahren hergestellt werden kann.

Bei dem ersten Verfahren werden in eine vorgesinterte Aluminiumoxid-Endoprothesenkomponente (Aluminiumoxidmatrix), die
30 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid enthalten kann und eine hohe offene Porosität besitzt, durch Infiltration Zirkonium(di)-oxidpartikel (Partikelgröße: < 100 nm), im Falle des stabilisierten Zirkonium(di)oxids einschließlich der Stabilisatoren,
35 eingebracht. Die Vorsinterung der Endoprothesenkomponente erfolgt bei 800 bis 1200 °C, wobei ein Schrumpfen des Werkstoffes vermieden werden muss, damit die Porosität für die Infiltration erhalten bleibt. Die Erzeugung des Gradienten im

Werkstoff erfolgt mit Hilfe eines dem Schlickerguss verwandten Verfahrens. Das zirkoniumhaltige Sol (auf kolloidaler Basis bzw. polymerer Basis; H. Richter, Herstellung keramischer Nanofiltrationsmembranen aus ZrO₂ und TiO₂, Dissertation, TU Bergakademie Freiberg, Fakultät für Werkstoffwissenschaft und Werkstofftechnologie, 1999), die Zirkoniumsalzlösung, das Zirkoniumalkoholat bzw. der Zirkonium(di)oxidschlicker oder auch eine Mischung aus zwei oder mehreren der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten wird (durch z.B. Gießen oder Sprühen) auf die vorgesinterte, poröse Aluminiumoxidmatrix, die bis zu 0,3 Gew.% Magnesiumoxid enthalten kann, aufgetragen bzw. sie wird infiltriert. Das zirkoniumhaltige Sol, der Zirkonium-(di)oxidschlicker, die Zirkoniumsalzlösung, das Zirkoniumalkoholat oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten kann die bereits erwähnten Stabilisatoren enthalten. In Abhängigkeit vom Porenvolumen, der Porengröße, der Zeit und der Konzentration des flüssigen Systems wird der porige Werkstoff bis zu einer bestimmten Tiefe infiltriert. Die Feststoffpartikel setzen sich an der inneren Oberfläche der Poren ab. Nach der Infiltration erfolgt die Trocknung der Endoprothesenkomponente, die schonend vorgenommen werden muss, damit keine Risse im Material entstehen. An diese Trocknung schließt sich ein Ausgasprozess zur Eliminierung der eventuell vorhandenen organischen Additive an.

Diese organischen Additive, die im Sol, Schlicker, der Salzlösung bzw. dem Alkoholat enthalten sein können, müssen vor einer nachfolgenden Sinterung durch thermisches Ausgasen entfernt werden, da sonst Risse und Defekte im Material entstehen. Solange in der Aluminiumoxidmatrix noch genügend offene Porosität vorliegt, kann der Infiltrations-, Trocknungs- und Ausgasprozess beliebig oft wiederholt werden. Damit ist jeder gewünschte Zirkonium(di)oxidanteil in der Aluminiumoxidmatrix einstellbar. Während der anschließenden Sinterung bei 1300 bis 1600 °C entsteht ein fester, graderter und dichter (porenfreier) Werkstoffverbund von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)-oxid (kubische, tetragonale und monokline Phase). Auf der Seite, von der die Infiltration erfolgt, können bis zu 100 % Zirkonium(di)oxid vorliegen. Die Konzentration des Zirkoni-

um(di)oxid nimmt von der Oberfläche in das Innere der Aluminiumoxidmatrix kontinuierlich ab. Anschließend kann eine weitere Verdichtung durch HIP (heißisostatisches Pressen) erfolgen.

- 5 Das erste beschriebene Verfahren lässt sich auch so anwenden, dass in eine unstabilisierte oder stabilisierte (mit den zur Phasenstabilisierung bekannten Zusätzen der Seltenen-Erd-Oxide, Erdalkalioxide, Titanoxid, Chromoxid oder Hafniumoxid) Zirkonium(di)oxidmatrix Aluminiumoxidpartikel mit einem Zusatz
10 von 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid eingelagert werden. Die einzulagernden Partikel liegen in Form von Solen, Schlicker, Salzlösungen, Alkoholaten oder Mischungen aus zwei oder mehreren der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten vor.
- 15 Die Matrix, die infiltriert wird, kann auch ein homogener poröser Komposit sein. Die Matrix kann also Aluminiumoxid, Zirkon(di)oxid oder ein Komposit sein. Der Komposit kann zwischen 0-100% aus Aluminiumoxid und entsprechend dazu zwischen 100-0% Zirkon(di)oxid bestehen. Bei dem Zirkon(di)-
20 oxid kann es sich um ein unstabilisiertes oder ein mit den üblichen Stabilisatoren (seltene Erdoxide, Erdalkalioxide, Titanoxid, Chromoxid oder Hafniumoxid - die als Phasenstabilisatoren bekannt sind) stabilisiertes Zirkon(di)oxid handeln.
- 25 Bei dem zweiten Herstellungsverfahren wird der Gradient im Werkstoff über uniaxiales oder isostatisches Trockenpressen hergestellt. Die Pressform wird kontinuierlich mit Zirkonium-(di)oxid- und Aluminiumoxidpulver gefüllt, wobei das Mischungsverhältnis von Zirkonium(di)oxid und Aluminiumoxid mit bis zu
30 0,3 Gew.% Magnesiumoxid je nach Erfordernis bzw. Design der Endoprothesenkomponente kontinuierlich variiert wird. Durch anschließendes Pressen wird ein Formkörper hergestellt. Alle Mischungsverhältnisse der Hauptkomponenten Zirkonium(di)oxid (stabilisiert und unstabilisiert) und Aluminiumoxid (zwischen
35 100 % Zirkonium(di)oxid und 0 % Aluminiumoxid und 100 % Aluminiumoxid und 0 % Zirkonium(di)oxid) sind realisierbar. Bereiche der Keramikkomponente können auch nur aus Aluminiumoxid, nur aus Zirkonium(di)oxid oder aus einem Komposit aus

Aluminiumoxid und Zirkon(di)oxid homogener Zusammensetzung bestehen, wobei dann andere Bereiche aus einem graduierten Material bestehen. Bei dem Zirkon(di)oxid kann es sich wiederum um unstabilisiertes oder stabilisiertes Material
5 handeln.

Nach der Formgebung erfolgt eine thermische Behandlung in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird die noch in den Formkörpern vorhandene Organik ausgegast und im zweiten Schritt erfolgt
10 die Sinterung der Formkörper bei 1300 bis 1600 °C zur Erzielung eines festen, graduierten und dichten Werkstoffverbundes von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid (monokline, tetragonale, kubische Phase). Auch hier kann der Formkörper durch HIP weiter verdichtet werden.
15

Es besteht auch die Möglichkeit, dass der hergestellte Formkörper nach dem Ausgasen vor oder nach einem eventuellen Vorsintern einem Infiltrationsverfahren, entsprechend dem oben beschriebenen ersten Verfahren, unterzogen wird.
20

Bei beiden Herstellungsverfahren gehen beide Phasen (Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid) jeweils homogen ineinander über. Das Zirkonium(di)oxid liegt in tetragonaler, kubischer oder monokliner Modifikation vor.
25

Ausführungsbeispiele der erfindungsgemäßen keramischen Endoprothesenkomponenten und das Prinzip der Gradientenerzeugung im Werkstoff sind in den Zeichnungen dargestellt und werden im folgenden näher beschrieben. Es zeigen:
30

Fig. 1 einen Hüftgelenkkopf aus Keramik im Schnitt,

Fig. 2 eine Keramikpfanne eines künstlichen Gelenkes im Schnitt,

35 Fig. 3 ein Keramikinlay eines künstlichen Gelenkes im Schnitt,

Fig. 4 eine keramische Kondylenkufe eines künstlichen Kniegelenkes und

Fig. 5 bis 7 das Prinzip der Gradientenerzeugung im Werkstoff.

5

Fig. 1 zeigt einen auf einen Femurschaft aufsteckbaren Hüftgelenkkopf 10 aus Keramik, der dafür vorgesehen ist, gegen eine Hüftgelenkpfanne oder ein Inlay in einer künstlichen Hüftgelenkpfanne zu artikulieren. Der Gelenkkopf 10 besteht aus Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid, wobei der Werkstoff einen Konzentrationsgradienten aufweist und sich die Anteile von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid entlang des Gradienten ändern. Die Oberfläche 12 des Gelenkkopfes 10 ist durch Reibung beansprucht und enthält daher einen erhöhten Aluminiumoxidanteil. Die Oberfläche 12 besteht aus 100 % Aluminiumoxid. Der Hüftgelenkkopf 10 hat einen Innenkonus 14, mit dem er auf den Femurschaft aufgesteckt wird. Im Innenkonus 14 des Gelenkkopfes 10 liegen nach dem Aufstecken des Hüftkopfes 10 auf den Schaftkegel hohe Flächenpressungen und Spannungen in Umfangsrichtung vor. Es können schlag- und stoßartige Beanspruchungen auftreten. Ein hoher Anteil an Zirkonium(di)oxid führt hier zu einer erhöhten Bruchfestigkeit, Bruchzähigkeit und Schadenstoleranz, als es beim reinen Aluminiumoxid der Fall ist. Die Oberfläche des Innenkonus 14 besteht aus nahezu 100 % Zirkonium(di)oxid.

Die Herstellung des Gelenkkopfes 10 mit einem Gradienten im Werkstoff erfolgt gemäß dem oben beschriebenen ersten Verfahren: Zunächst wird ein Aluminiumoxid-Gelenkkopf 10 hergestellt und bei 800 bis 1300 °C vorgesintert, so dass ein Schrumpfen des Werkstoffes vermieden wird, damit die Porosität für die Infiltration erhalten bleibt. Die Aluminiumoxidmatrix enthält 0,3 Gew.% Magnesiumoxid und besitzt eine hohe offene Porosität. Der Zirkonium(di)oxidschlicker, das zirkoniumhaltige Sol, die Zirkoniumsalzlösung, das Zirkoniumalkoholat oder Mischungen aus zwei oder mehreren der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten werden in den Innenkonusbereiche 14 gegossen. Durch Infiltration wird zirkoniumhaltiges Material einschließ-

lich der Stabilisatoren in die porösen Bereiche der Aluminiumoxidmatrix eingebracht. In Abhängigkeit vom Porenvolumen, der Porengröße, der Zeit und der Konzentration des flüssigen Systems wird der porige Gelenkkopf 10 bis zur gewünschten 5 Tiefe von 5 mm infiltriert. Die Feststoffpartikel mit den Stabilisatoren setzen sich an der inneren Oberfläche der Poren ab. Nach der Infiltration erfolgt die Trocknung des Gelenkkopfes 10, die schonend vorgenommen werden muss, damit keine Risse im Material entstehen. An diese Trocknung schließt 10 sich ein Ausgasprozess zur Eliminierung der eventuell vorhandenen organischen Additive an. Die Infiltration, Trocknung und Ausgasung kann mehrmals wiederholt werden, so dass sich auf der Innenfläche des Konus 14 ein Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 % ergibt. Während der anschließenden Sinterung bei 15 1300 bis 1600 °C entsteht ein fester, graderter und dichter Werkstoffverbund von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid (kubische, tetragonale und monokline Phase). Anschließend erfolgt eine weitere Verdichtung des Gelenkkopfes 10 durch HIP (heißisostatisches Pressen).

20 Fig. 2 zeigt eine Keramikpfanne 20 und Fig. 3 zeigt ein Keramikinlay 30, die dafür vorgesehen sind, dass gegen die Innenseiten 21, 31 ein Gelenkkopf, z.B. der in Fig. 1 beschriebene Hüftgelenkkopf 10, artikuliert. Keramikpfanne 20 und Keramikinlay 30 besitzen jeweils eine Stirnfläche und Kalottenrand 22, 32 und eine Unterseite 24, 34. Bei der Keramikpfanne 20 weist der obere Bereich 26 zur Realisierung einer hohen Schadenstoleranz im Falle von Impingement (An-schlagen des Schafthalses während der Bewegung), Subluxation 25 und Randläufen des Keramikkopfes einen Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 % auf. Im Bereich des Pols 27 der Kalotte und im Bereich der Hauptartikulation 28 zwischen Keramikkopf und Kalotte beträgt der Aluminiumoxidanteil 100 %, um eine hohe Verschleißfestigkeit zu gewährleisten. Das 30 Keramikinlay 30 wird im oberen Bereich 36 wie die Keramikpfanne 20 beansprucht und weist daher in diesem Bereich 36 einen Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 % auf. Zusätzlich unterliegt die Unterseite 34 des Inlays 30 Zugspannungen, da

- das Inlay 30 in einer metallischen Schraubpfanne durch konische Klemmung befestigt wird. Daher ist im unteren Bereich 39 ein Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 % realisiert. Der Zirkonium(di)oxidanteil nimmt zum Pol 37 der Kalotte und 5 zum Artikulationsbereich 38 hin kontinuierlich ab, da hier besonders gute Verschleißeigenschaften erforderlich sind, die durch einen Aluminiumoxidanteil von 100 % gewährleistet werden.
- 10 Die Herstellung der Keramikpfanne 20 und des Gradienten im Werkstoff erfolgt gemäß dem oben beschriebenen zweiten Verfahren: Eine zur Herstellung einer Keramikpfanne 20 erforderliche Pressform wird kontinuierlich mit Aluminiumoxid- und Zirkonium(di)oxidpulver gefüllt, wobei das Mischungsverhältnis 15 von Zirkonium(di)oxid und Aluminiumoxid mit 0,3 Gew.% Magnesiumoxid kontinuierlich variiert wird. Das Befüllen der Pressform beginnt in den Bereichen, die später die Unterseite 24 der Pfanne bilden und setzt sich in Richtung Stirnfläche und Kalottenrand 22 fort. Bis auf die Höhe des späteren Haupt- 20 artikulationsbereiches 28 der Kalotte wird die Pressform mit Aluminiumoxidpulver gefüllt. Beim weiteren Befüllen in Richtung Stirnfläche und Kalottenrand 22 wird dann ein Pulvergemisch aus Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid verwendet, wobei der Anteil des Zirkonium(di)oxidpulvers kontinuierlich 25 zunimmt und im oberen Bereich 26 der Keramikpfanne 20 dann nahezu 100 % beträgt. Durch uniaxiales Trockenpressen und nachfolgende Grünbearbeitung wird unter Zugabe organischer Binder die Keramikpfanne 20 hergestellt. Nach der Formgebung erfolgt eine thermische Behandlung der Keramikpfanne 20 in 30 zwei Schritten. Im ersten Schritt wird die noch vorhandene Organik ausgegast und im zweiten Schritt erfolgt die Sinterung bei 1300 bis 1600 °C zur Erzielung eines festen, graduierten und dichten Werkstoffverbundes von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid (monokline, tetragonale, kubische Phase), der an- 35 schließend durch HIP weiter verdichtet werden kann.

Die Herstellung des Keramikinlays 30 und des Gradienten im Werkstoff erfolgt gemäß dem oben beschriebenen ersten Ver-

fahren: Zunächst wird nach dem gleichen Prinzip wie beim Gelenkkopf in Fig. 1 ein vorgesintertes Inlay aus Aluminiumoxid hergestellt. Danach wird durch Infiltration mit Zirkonium(di)oxid einschließlich der bekannten Stabilisatoren im 5 Werkstoff ein Gradient erzeugt. Dazu wird das Inlay 30 in ein zirkoniumhaltiges Sol, eine Zirkoniumoxidsalzlösung, ein Zirkoniumalkoholat, einen Zirkonoxidschlicker oder eine Mischung der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten eingetaucht, so dass die gesamte äußere Oberfläche mit Ausnahme der Innen-10 seitenbereiche 31, die für die Artikulation mit einem Gelenkkopf vorgesehen sind, bedeckt ist. Die vorgesinterte, poröse Aluminiumoxidmatrix kann bis zu einer Tiefe von etwa 5 mm infiltriert werden. Nach der Infiltration erfolgt die Trocknung und Ausgasung. Die Infiltration, Trocknung und Ausgasung 15 kann beliebig oft wiederholt werden, so dass sich auf der gesamten äußeren Oberfläche ein Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 % ergibt. Anschließend erfolgt die Sinterung bei 1300 bis 1600 °C. Eine weitere Verdichtung durch HIP ist möglich.

20

Fig. 4 zeigt eine keramische Kondylenkufe 40 eines künstlichen Kniegelenkes, die aus Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid besteht und deren Anteile sich entlang eines Gradienten ändern. Durch das Einbringen von Zirkonium(di)oxid wird die 25 Bruchzähigkeit und Schadenstoleranz der gesamten Kufe 40 erhöht. Die auf Reibung und Verschleiß beanspruchte Artikulationsfläche (Außenseite) 42 besteht aus 100% Aluminiumoxid während die Innenseite 44 der Kufe zum Abbau der Steifigkeit und zur Erhöhung der Bruchzähigkeit und Schadenstoleranz aus 30 nahezu 100 % Zirkonium(di)oxid besteht.

Die Herstellung der Kondylenkufe 40 und des Gradienten im Werkstoff erfolgt gemäß dem oben beschriebenen ersten Verfahren: Zuerst wird eine Kondylenkufe 40 aus Aluminiumoxid 35 hergestellt und bei 800 bis 1300 °C vorgesintert. Danach wird auf die Innenseite 44 der Kufe 40 ein Zirkonium(di)oxidschlicker, ein Zirkoniumalkoholat, ein zirkoniumhaltiges Sol bzw. eine Zirkoniumsalzlösung oder eine Mischung aus zwei oder

mehreren der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten aufgebracht und die vorgesinterte, poröse Aluminiumoxidmatrix wird von dieser Seite aus infiltriert. Nach der Infiltration erfolgt eine Trocknung und Ausgasung. Auf der gesamten Innenseite 44 5 ergibt sich ein Zirkonium(di)oxidanteil von nahezu 100 %, der in Richtung Artikulationsfläche (Außenseite) 42 kontinuierlich abnimmt. Auf der Außenseite 42 besteht die Kondylenkufe .40 aus 100 % Aluminiumoxid. Die Kondylenkufe 40 wird bei 1300 bis 1600 °C gesintert und kann anschließend durch HIP verdichtet 10 werden.

Die Figuren 5 bis 7 zeigen schematisch die Infiltration einer Aluminiumoxidmatrix mit zirkoniumhaltigem Material zur Erzeugung eines Gradienten im Werkstoff. Eine vorgesinterte 15 Aluminiumoxid-Endoprothesenkomponente 50 besteht aus einer Aluminiumoxidmatrix 52 mit hoher offener Porosität, die 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid enthalten kann (Fig. 5). Durch Infiltration wird zirkoniumhaltiges Material 60 (Partikelgröße: < 100 nm), im Falle des stabilisierten Zirkonium(di)oxid 20 einschließlich der Stabilisatoren, in die Matrix 52 eingebracht (Fig. 6). In Abhängigkeit vom Porenvolumen, der Porengröße, der Zeit und der Konzentration des flüssigen Systems wird der porige Werkstoff bis zu einer bestimmten 25 Tiefe infiltriert. Die zirkoniumhaltigen Partikel setzen sich an der inneren Oberfläche der Poren ab und die Konzentration des Zirkonium(di)oxid nimmt von der Oberfläche 64 in das Innere 66 der Aluminiumoxidmatrix kontinuierlich ab. Auf der Seite 74, von der die Infiltration erfolgt, können bis zu 30 100 % Zirkonium(di)oxid und auf der gegenüberliegenden Seite 76 bis zu 100 % Aluminiumoxid vorliegen (Fig. 7).

Patentansprüche

1. Endoprothesenkomponente aus einem keramischen Werkstoff, der Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid enthält, wobei das Zirkonium(di)oxid unstabilisiert oder stabilisiert (mit den zur Phasenstabilisierung bekannten Zusätzen der Seltenen-Erd-Oxide, Erdalkalioxide, Titanoxid, Chromoxid oder Hafniumoxid) vorliegt,
dadurch gekennzeichnet, dass der Werkstoff einen Gradienten der Anteile von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid aufweist.
2. Endoprothesenkomponente nach Anspruch 1, die Teil eines künstlichen Gelenkes ist, einen Artikulationsbereich hat und einen Bereich hat, der im Einsatzfall erhöhten Zug-, Biege- und Torsionsspannungen unterliegt, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich erhöhter Zug-, Biege- und Torsionsspannungen einen im Vergleich zum Artikulationsbereich erhöhten Anteil an Zirkonium(di)oxid und der Artikulationsbereich vorrangig Aluminiumoxid enthält.
3. Endoprothesenkomponente nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zwei Bereiche vorliegen und in einem Bereich der Werkstoff ein Mischungsverhältnis zwischen nahezu 100 % Aluminiumoxid und 0 % Zirkonium(di)oxid und im anderen Bereich ein Mischungsverhältnis von 0 % Aluminiumoxid und nahezu 100 % Zirkonium(di)oxid hat.
4. Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass im Werkstoff ein Konzentrationsgradient von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid vorliegt.
5. Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass im Werkstoff ein Korngrößengradient vorliegt, der an den Konzentrationsgradienten gekoppelt ist.

6. Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Aluminiumoxid einen Anteil von 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid aufweist.
7. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Endoprothesenkomponente aus einer offenporigen vorgesinterten Aluminiumoxidmatrix mit einem Zirkonium(di)oxidschlicker, einer Zirkoniumsalzlösung, einem zirkoniumhaltigen Sol oder Alkoholat oder einer Mischung aus zwei oder mehr der vorgenannten Lösungen/Flüssigkeiten infiltriert wird, wobei Teilchen im Größenbereich von < 100 nm in die offenporige Aluminiumoxidmatrix eingebracht werden.
8. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Endoprothesenkomponente aus einer offenporigen vorgesinterten Zirkonium(di)oxidmatrix (stabilisiert mit den zur Phasenstabilisierung bekannten Zusätzen der Seltenen-Erd-Oxide, Erdalkalioxide, Titanoxid, Chromoxid oder Hafniumoxid oder unstabilisiert) mit Aluminiumoxidpartikeln mit 0 bis 0,3 Gew.% Magnesiumoxid infiltriert wird, wobei Teilchen im Größenbereich von < 100 nm in die offenporige Zirkonium(di)oxidmatrix eingebracht werden
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Endoprothesenkomponente eine Matrix in Form eines homogenen, porösen Komposit aus Zirkon(di)oxid und Aluminiumoxid aufweist.
10. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach Anspruch 7 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Infiltration durch z.B. Sprühen, Tauchen oder Gießen erfolgt.
11. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die infiltrierte Matrix der Endoprothesenkomponente

nach der Infiltration einem Trocknungs-, Ausgas- und Sinterungsprozess unterzogen wird.

12. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Infiltrations-, Trocknungs- und Ausgasprozess zur Erhöhung des Zirkonium(di)oxidanteils in der Matrix mehrfach wiederholt wird.
13. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Pressform zumindest teilweise kontinuierlich mit einer Mischung aus Aluminiumoxid- und Zirkonium(di)oxid-pulver gefüllt wird, wobei während des Befüllens der Pressform das Mischverhältnis von Aluminiumoxid und Zirkonium(di)oxid variiert wird, und dass durch Pressen ein Formkörper hergestellt wird.
14. Verfahren zur Herstellung einer keramischen Endoprothesenkomponente nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Pressen uniaxial oder isostatisch durchgeführt wird.
15. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass der gepresste Formkörper ausgegast und gesintert wird.
16. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach Anspruch 13 oder 14 dadurch gekennzeichnet, dass der hergestellte Formkörper ausgegast wird und anschließend einem Infiltrationsverfahren - wie in den Ansprüchen 7 bis 11 beschrieben - unterzogen wird.
17. Verfahren zur Herstellung einer Endoprothesenkomponente nach einem der Ansprüche 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass eine weitere Verdichtung des gesinterten Formkörpers durch heißisostatisches Pressen erfolgt.

Fig.1

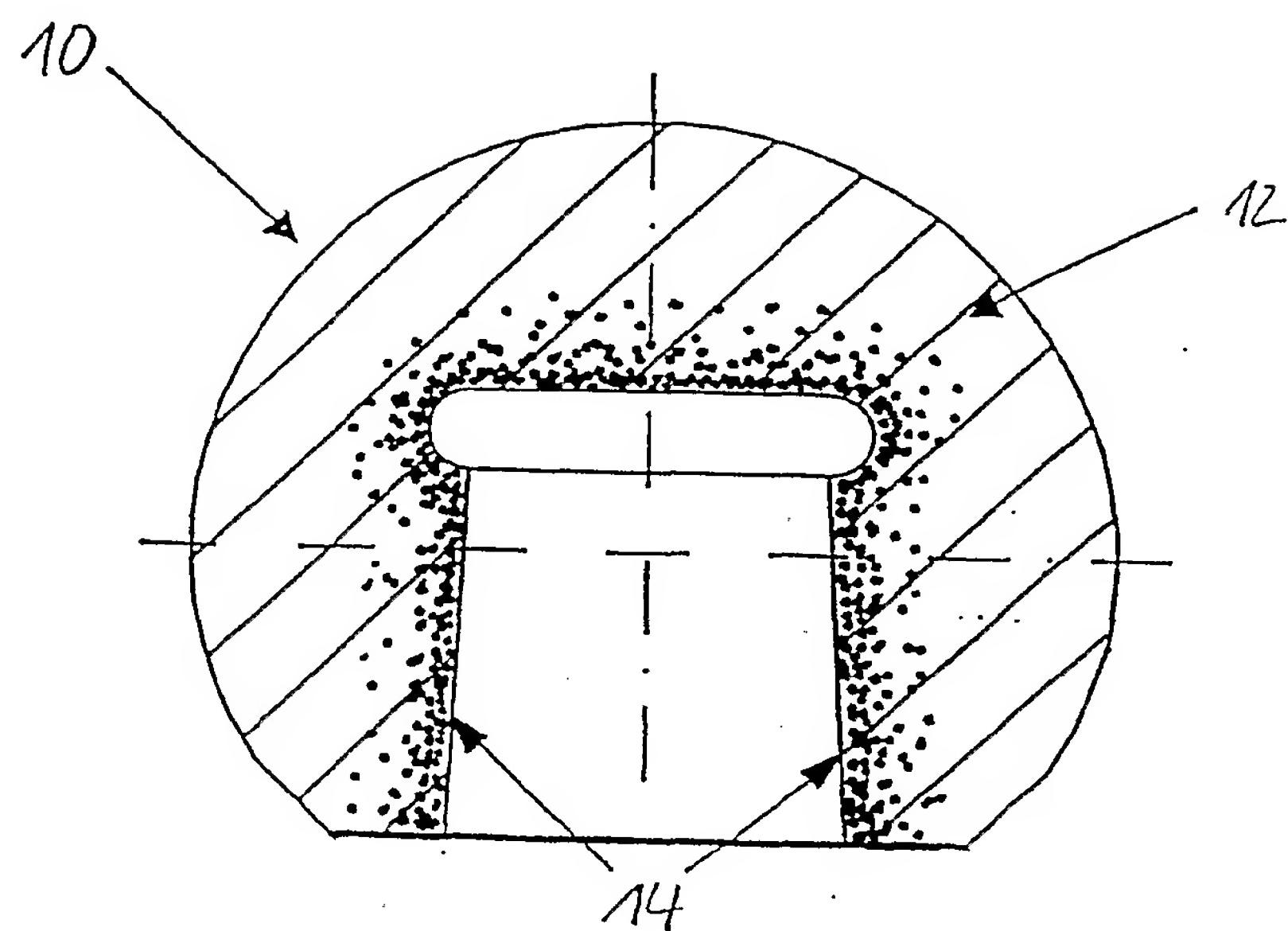
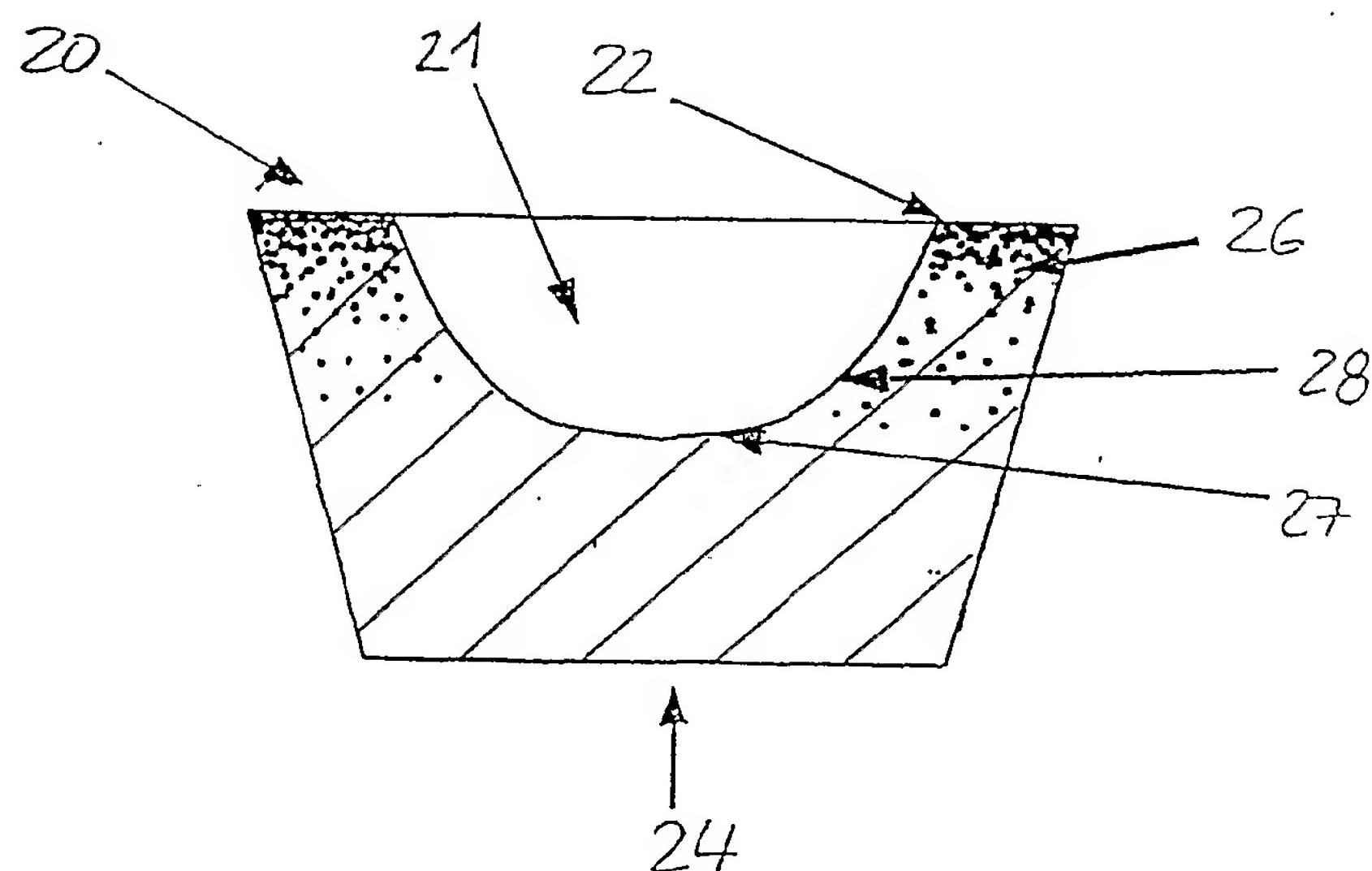


Fig. 2



2 / 3

Fig. 3

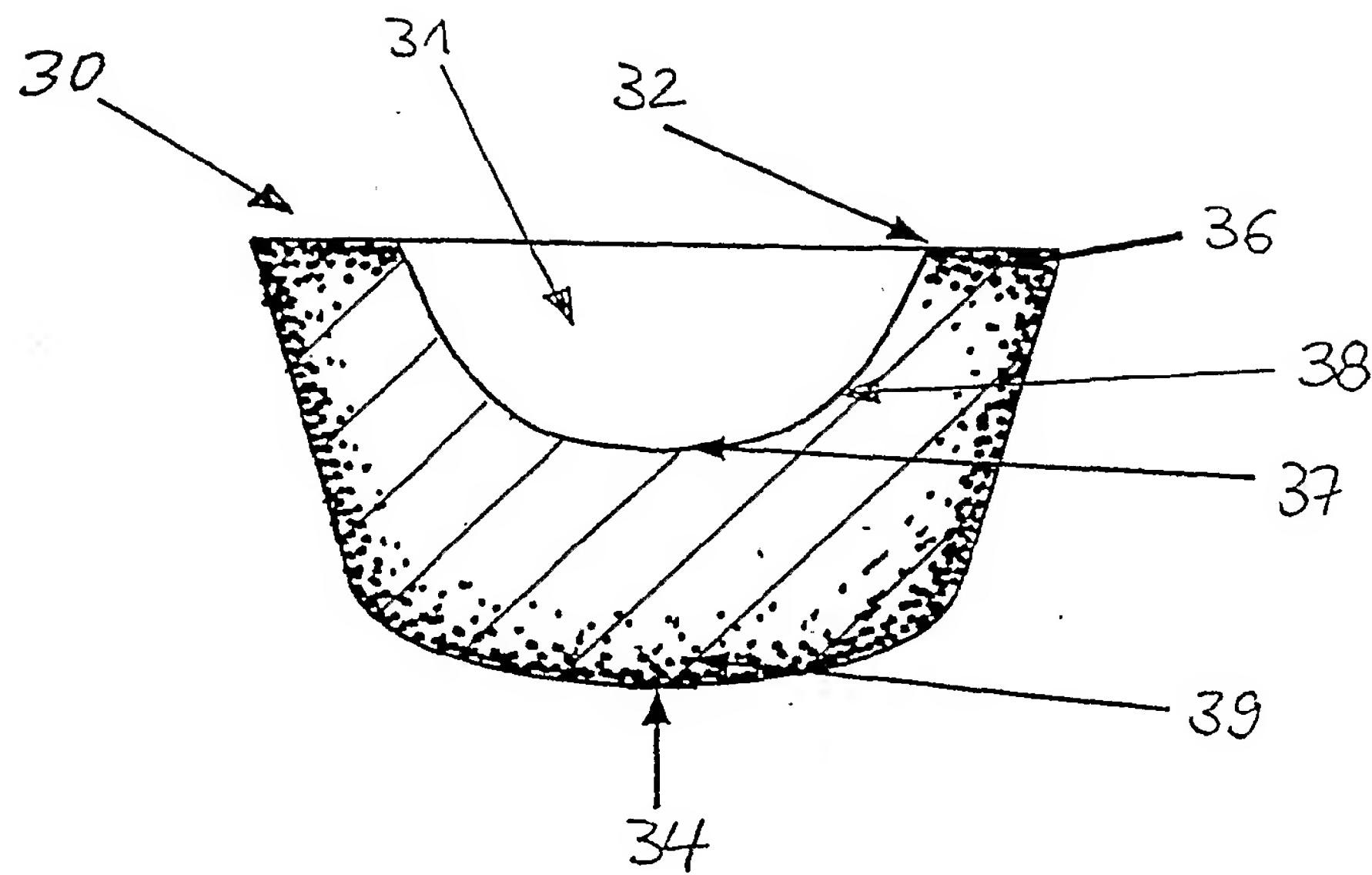
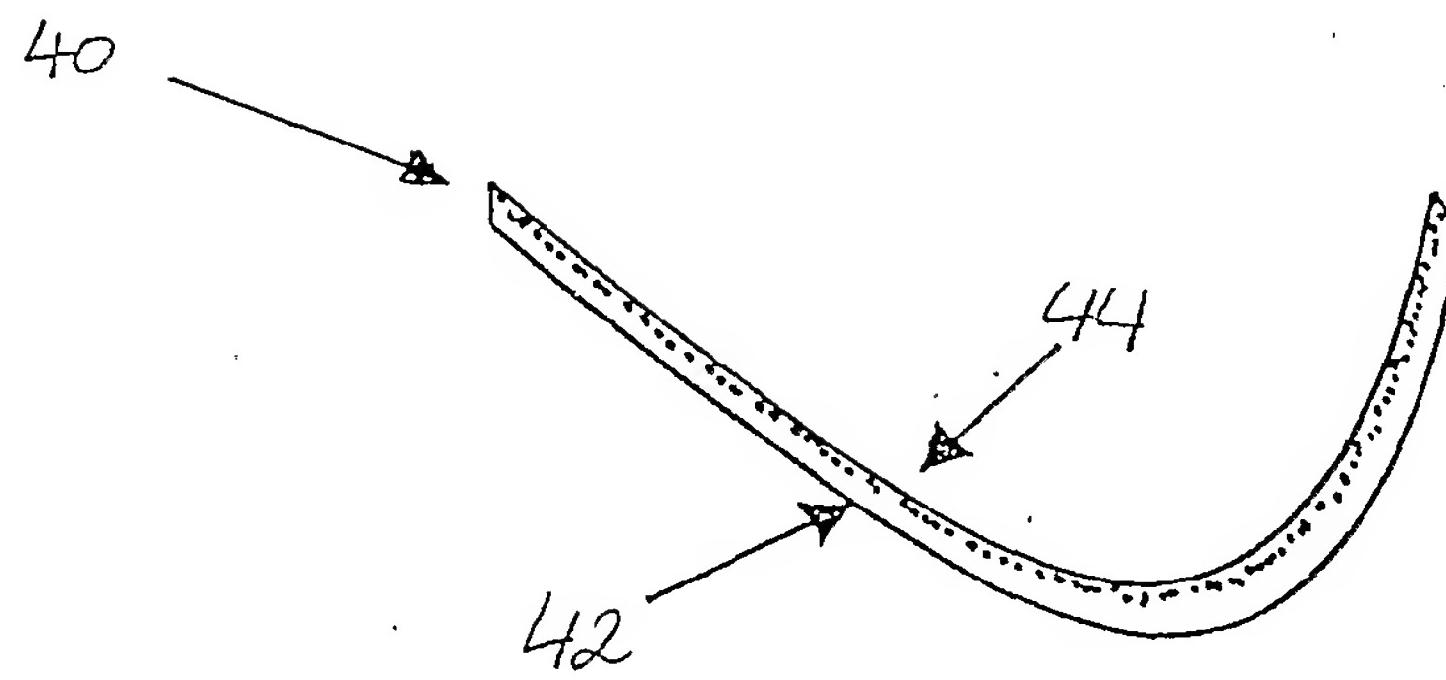


Fig. 4



3 / 3

Fig. 5

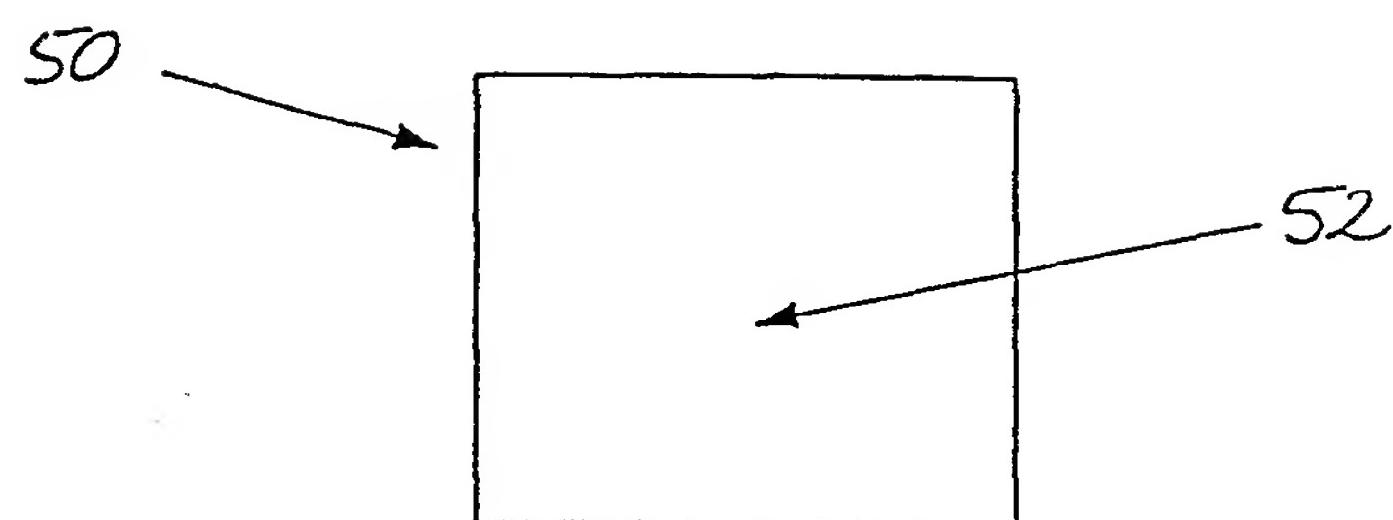


Fig. 6

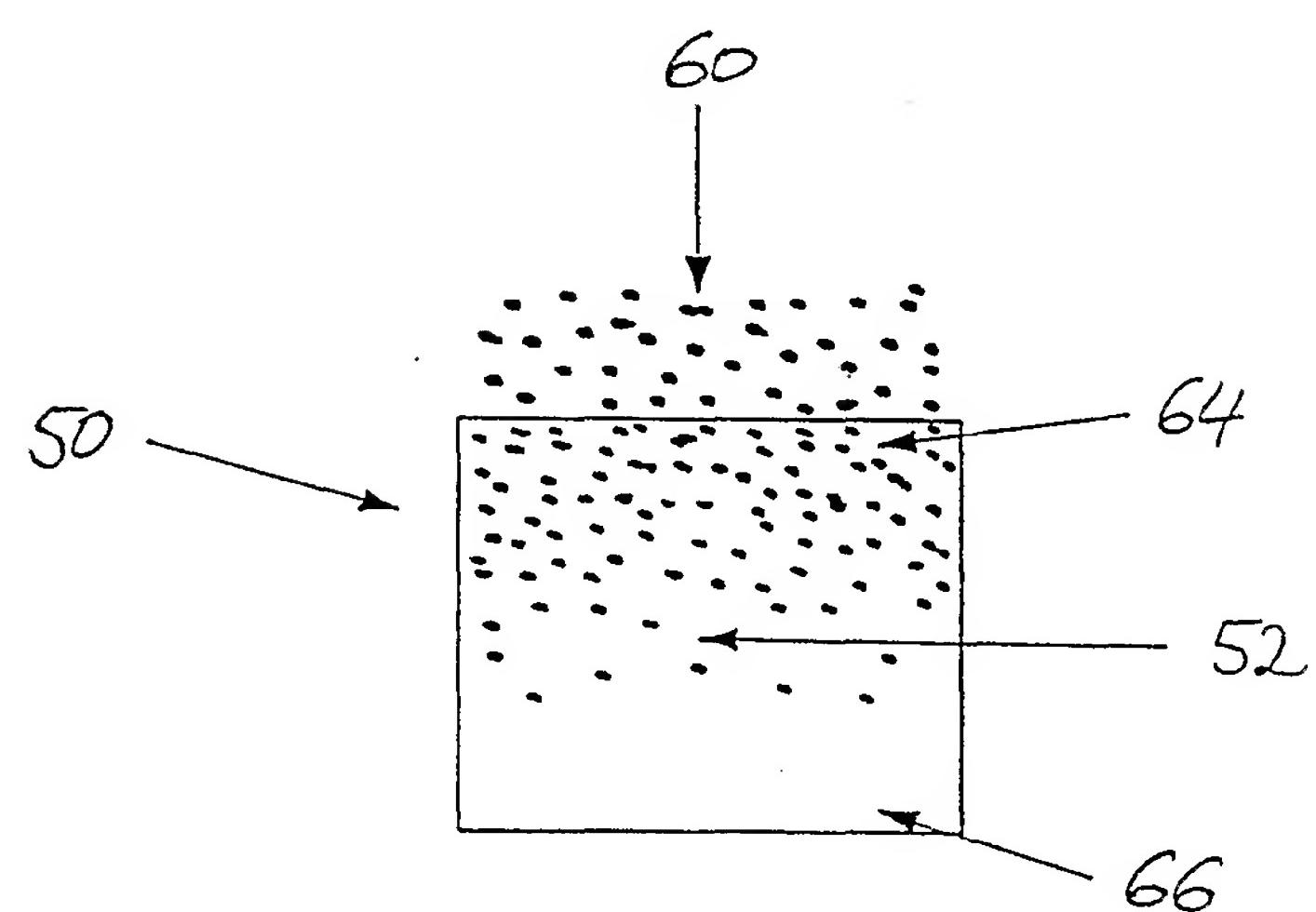
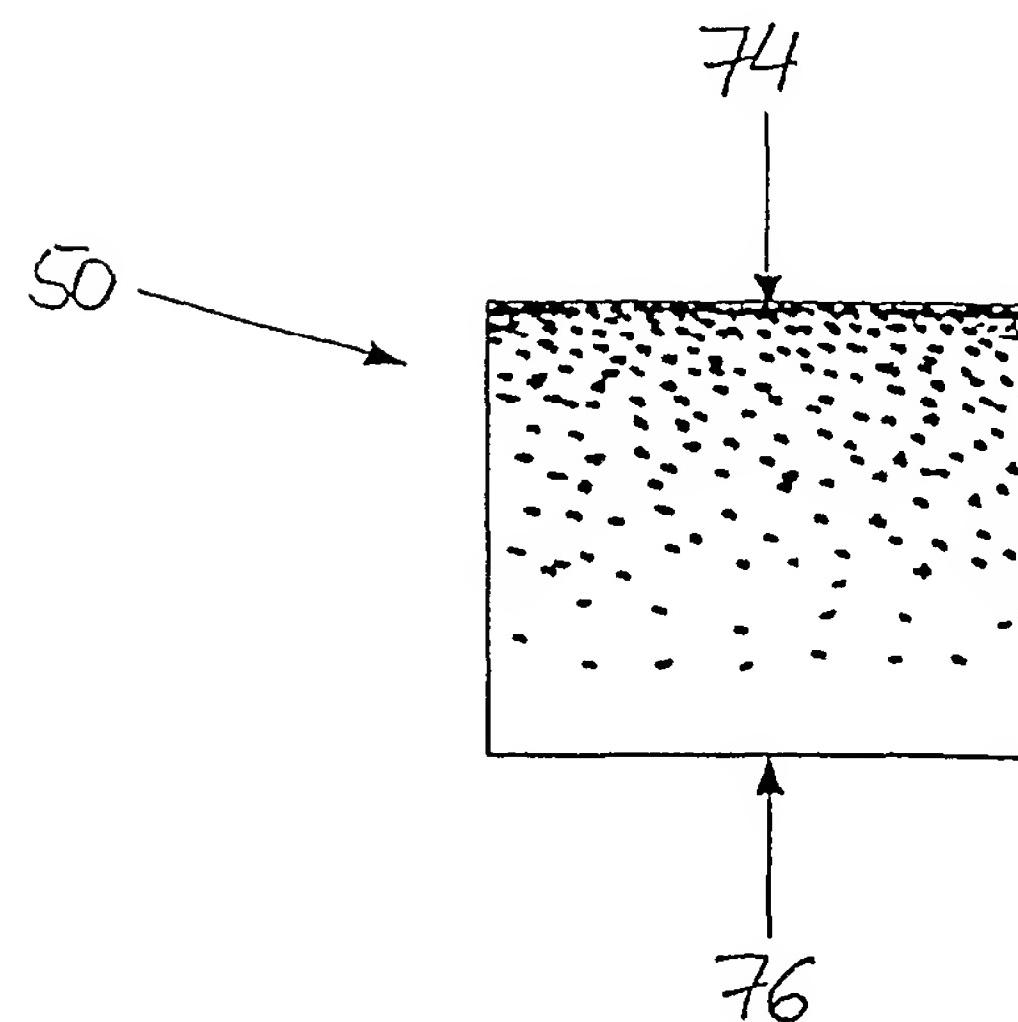


Fig. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 232 878 A (NAKAJIMA KIICHI ET AL) 3 August 1993 (1993-08-03) *siehe Zusammenfassung, Spalte 2, Zeilen 56-63, Spalte 3, Zeilen 3-36, Ansprüche 1-2*	1-17
A	DE 38 06 215 A (HOYA CORP) 8 September 1988 (1988-09-08) *siehe Zusammenfassung, Ansprüche 1-2*	1-17
A	WO 02 11780 A (MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD ;MATSUSHITA TOMIHARU (JP); NAWA MASA) 14 February 2002 (2002-02-14) *siehe Zusammenfassung*	1-17

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2003

Date of mailing of the international search report

02/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08286

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5232878	A	03-08-1993	JP	2040426 C		28-03-1996
			JP	3037137 A		18-02-1991
			JP	7074084 B		09-08-1995
			JP	1985783 C		25-10-1995
			JP	3032676 A		13-02-1991
			JP	7022597 B		15-03-1995
			DE	4020893 A1		03-01-1991
			GB	2235686 A ,B		13-03-1991

DE 3806215	A	08-09-1988	JP	1091865 A		11-04-1989
			JP	1145064 A		07-06-1989
			DE	3806215 A1		08-09-1988
			US	4960733 A		02-10-1990

WO 0211780	A	14-02-2002	CN	1386067 T		18-12-2002
			EP	1228774 A1		07-08-2002
			WO	0211780 A1		14-02-2002
			US	2002198602 A1		26-12-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08286

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 232 878 A (NAKAJIMA KIICHI ET AL) 3. August 1993 (1993-08-03) *siehe Zusammenfassung, Spalte 2, Zeilen 56-63, Spalte 3, Zeilen 3-36, Ansprüche 1-2* ---	1-17
A	DE 38 06 215 A (HOYA CORP) 8. September 1988 (1988-09-08) *siehe Zusammenfassung, Ansprüche 1-2* ---	1-17
A	WO 02 11780 A (MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD ;MATSUSHITA TOMIHARU (JP); NAWA MASA) 14. Februar 2002 (2002-02-14) *siehe Zusammenfassung* -----	1-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

X

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5232878	A	03-08-1993	JP	2040426 C	28-03-1996
			JP	3037137 A	18-02-1991
			JP	7074084 B	09-08-1995
			JP	1985783 C	25-10-1995
			JP	3032676 A	13-02-1991
			JP	7022597 B	15-03-1995
			DE	4020893 A1	03-01-1991
			GB	2235686 A , B	13-03-1991
DE 3806215	A	08-09-1988	JP	1091865 A	11-04-1989
			JP	1145064 A	07-06-1989
			DE	3806215 A1	08-09-1988
			US	4960733 A	02-10-1990
WO 0211780	A	14-02-2002	CN	1386067 T	18-12-2002
			EP	1228774 A1	07-08-2002
			WO	0211780 A1	14-02-2002
			US	2002198602 A1	26-12-2002